

Studies at the interface between anxiety and depression

Citation for published version (APA):

Overbeek, D. T. (2003). *Studies at the interface between anxiety and depression*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20040616do>

Document status and date:

Published: 01/01/2003

DOI:

[10.26481/dis.20040616do](https://doi.org/10.26481/dis.20040616do)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SUMMARY AND CONCLUDING REMARKS

The frequent co-occurrence of anxiety disorders with depression in clinical practice provided the foundation for this thesis. Several studies were performed at the *interface* between anxiety disorders and depressive disorders, and related features like suicidality and sleep complaints.

After a *foreword 1* in the *Introductory Section*, *chapter 2* provides an overview of large population based surveys concerning prevalence, demographics, risk factors, natural course, and comorbidity of the DSM-IV anxiety disorders. The estimated lifetime prevalence of all anxiety disorders is 25%, compared to major depression which occurs in about 17% of the population. Among anxiety disorders, social phobia and specific phobias are the most prevalent (11-12%). The prevalence figures for the other anxiety disorders are: panic disorder (PD) 2%, obsessive-compulsive disorder (OCD) 2-3%, generalized anxiety disorder (GAD) 5%, and 7% of the population may develop post-traumatic stress disorder (PTSD). Various factors such as selection bias, severity of symptoms, diagnostic criteria, and instruments used in these studies warrant great caution in interpreting these epidemiological data.

Section I starts the description of the empirical studies with data on comorbidity and treatment aspects of comorbid disorders on the index anxiety disorder. *Chapter 3* reviews the literature on comorbidity of PD and depression. In addition, it reported on a retrospective study in PD patients. Although PD is not the most prevalent anxiety disorder, it is frequently encountered in clinical practice because of its usually disabling consequences. In order to study the clinical characteristics and impact of comorbid depression on treatment outcome, we assessed comorbid depressive features in PD. In a sample of 160 patients with panic disorder, 30% met criteria for concurrent major depression or dysthymia. The group of depressed PD patients were significantly older ($p < 0.05$), and reported more severe anxiety symptoms than the nondepressed PD patients. Both groups benefited equally from combined pharmacological and behavioral treatment, as illustrated by a comparable decrease on the assessment scales used. These findings are consistent with a theoretical model that conceives anxiety disorders (i.e. PD) as predisposing to depression.

Chapter 4 reports on the comorbidity of OCD and depression, and the impact of the comorbid depression on treatment outcome for OCD. A retrospective

study was performed on baseline ratings of 120 OCD patients and posttreatment ratings of 72 patients. One third (37%) of the OCD patients also met DSM-IV criteria for major depression or dysthymia at baseline. Symptom severity of OCD symptoms at baseline did not differ between depressed and nondepressed OCD patients; on general anxiety symptoms the comorbid group was more severely affected. Both depressed and nondepressed OCD patients responded well to treatment, as reflected in assessments for depressive, obsessive-compulsive, and general anxiety symptoms. However, comorbid depression appeared to have a negative effect on treatment: depressed OCD patients showed less improvement than nondepressed OCD patients on most scales. In addition, although both groups were equally affected at baseline, posttreatment scores on OCD measures were significantly higher for the depressed OCD patients than for the nondepressed group. These results underscore the importance of assessing comorbid disorders in OCD, since this may have an impact on treatment outcome.

Section II contains the reports on associated features of panic disorder. *Chapter 5* assesses suicidal ideation and risk for PD patients. In order to assess to what extent a reported rate of higher suicidality in PD could be attributed to PD alone, we excluded all comorbid DSM-III-R axis I or axis II pathology in this study. Fifty patients with *pure* PD (but with or without agoraphobia) were compared with fifty age- and gender- matched controls. We found that *pure* PD patients were more preoccupied with death in general than controls; PD patients also expressed a passive wish to be dead more frequently. However, PD patients did not think about committing suicide more frequently, nor reported more suicide attempts than controls. We concluded that PD alone was not associated with higher suicide risk. By meticulously excluding comorbid disorders in PD, we showed that it is likely that the previously reported higher suicide risk in PD can be accounted for by prevalent comorbid disorders.

Chapter 6 focuses on the association between sleep complaints and PD. The study assessed the prevalence of sleep complaints in PD in comparison with sleep complaints in a normal population, and assessed whether nocturnal panic attacks and comorbid depression could account for sleep complaints in PD. Seventy PD patients and 70 healthy controls were asked about their subjective sleep characteristics by means of the Sleep-Wake Experience List, which assesses sleep/arousal complaints over a 24-hour period, in the past three months. Sixty-seven percent of the PD patients reported sleep complaints, compared to 20% of the controls. Seventy-seven percent of the PD patients with comorbid depression and/or nocturnal panic attacks reported sleep

complaints versus 53% of the *pure* PD patients. We concluded that both nocturnal panic attacks and comorbid depression only partially accounted for the higher prevalence of sleep complaints in PD: also *pure* PD patients without nocturnal panic and without depression suffered more frequently from sleep disturbances than healthy controls.

Chapter 7 describes a study on the predictive value of a specific subscale (Blood-Injury phobia) of the Fear Questionnaire (FQ) for treatment outcome in PD. In 1995 an intriguing finding was reported by Slaap et al. They found that blood-injury phobia scores on the FQ were negatively correlated with drug treatment-outcome in PD. We assessed 61 PD patients by means of a retrospective chart analysis at baseline and after 12 weeks of SSRI-treatment. Response was defined as absence of panic attacks and/or a reduction of at least 50% on the FQ Agoraphobia subscale. Nonresponse was defined as the continued presence of panic attacks. Twenty (32%) patients were found to be nonresponders. Fifty-five percent of the nonresponders had a high score (cutoff = 20) on the FQ Blood-Injury subscale. This was only the case for 19.5% of the responders group ($p=.008$). Like Slaap et al., we concluded that the presence of comorbid blood-injury related phobic symptoms negatively affects treatment for PD and agoraphobia.

Section III concludes a series of clinical studies. *Chapter 8* describes an experimental study using the CO₂ paradigm. To date, CO₂ challenge tests in PD patients focused on anxiety as the sole outcome measure. The aim of this study was to assess affective symptoms in addition to anxiety in a sample of PD patients with and without depression. A gas mixture of 35% CO₂ and 65% O₂, known to provoke panic in PD patients, was administered to 25 PD patients. Nine of these had a comorbid (current or lifetime) depression and 16 patients did not meet criteria for depression. At baseline, and immediately after the challenge, subjects were assessed on a list of panic symptoms, an adapted Profile of Mood States regarding aggressive and depressive feelings, and visual analogue scales of aggression and depression. All patients reported an increase in anxiety symptoms. PD patients with comorbid depression showed a significantly higher increase on both aggression and depression than did nondepressed PD patients. These findings suggest that a comorbid depression in PD is related to both anxiety and other affective symptoms in response to a CO₂ challenge. Besides its known panicogenic effects, this CO₂ challenge also demonstrates depressogenic and aggressogenic effects, dependent on the comorbid disorder present.

Section IV goes beyond the empirics and attempts to reflect on the interface between anxiety and depression from a different perspective. *Chapter 9* provides a conceptual approach to the relationship between anxiety and depressive

disorders, without questioning the validity of nosological diagnoses. It starts with an overview of current assessment procedures and instruments for anxiety and depression, and reviews the prevalence of comorbidity between anxiety disorders and depressive disorders. The remainder of this final chapter reflects on the concepts of anxiety and depression themselves, and the logical relationships that may follow from their meaning. Our conceptual inquiry into the nature of emotions, focused on fear and sadness as supposed *normal* counterparts of *pathological* anxiety and depression. This followed the conceptualization of Spinoza, as described in 1677 in his book “Ethics”. We provide a perspective in which it is assumed that anxiety and depression are features on a continuous affective spectrum, with no clear overlap. Another framework shortly hinted at in this chapter is the field of evolutionary affective neuroscience, where emotions are conceived of as adaptive functions that have emerged from brain processes because emotions maximized chances for survival.

In the introduction of this thesis, reference was made to multiple meanings of the term ‘interface’. Among its meanings were a boundary between two things, but also an overlap, and interaction between two things. An example of the ‘boundary’ interpretation was seen in the study on suicidal ideation in panic disorder patients. It was shown that *pure* panic disorder patients without comorbid disorders did not report making suicide plans more frequently, nor did they report more suicide attempts than controls. It is known that depression predisposes to suicide. Supposedly, only after ‘crossing the boundary’ with depression, PD patients would also have a higher risk for suicide. But without comorbid depression, there is no increased risk for suicide in PD patients. An example of the ‘overlap’ interpretation could be inferred from the study on sleep complaints in PD patients. It was shown that the complaints of sleep disturbances in PD patients could not only be attributed to nocturnal panic attacks or a comorbid depression. Sleep complaints can be supposed to be a symptom that overlaps PD and depression. The meaning of interface, being ‘interaction’, seems appropriate to reflect the results of the other studies discussed here. For example, the chapters on depression in PD and OCD, both showed an impact of comorbid depressive disorder on symptom severity, and treatment outcome for the index anxiety disorder. This meaning of interface, however, does not rule out a ‘boundary’ or ‘overlap’ interpretation, since two separate disorders might just as well influence one another. Also, overlapping disorders may interact in several ways, e.g. on treatment outcome.

In conclusion, anxiety and depressive disorders share a number of clinical features, they may even belong to the same spectrum. Assessing comorbidity is

important, in disentangling core features from confounders, and in predicting therapeutic outcome. *Studies at the Interface between Anxiety and Depression* has demonstrated that in order to evaluate comorbidity it is essential to empirically assess both 'boundary' and 'overlapping' phenomena of symptoms of anxiety and depression.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Het veelvuldig gelijktijdig voorkomen van angst en depressie in de klinische praktijk vormde de aanleiding voor dit proefschrift. Verschillende studies werden uitgevoerd in het grensgebied tussen angststoornissen en depressieve stoornissen, en rond aanverwante onderwerpen als suicidaliteit en slaapklasten.

Na een *voorwoord 1* in de *Inleidende Sectie* geeft *hoofdstuk 2* een overzicht van bevolkingsstudies met betrekking tot prevalentie, demografische kenmerken, risicofactoren, natuurlijk beloop en comorbiditeit van de DSM-IV angststoornissen. De geschatte lifetime prevalentie van alle angststoornissen is 25%, vergeleken met ongeveer 17% voor depressieve stoornissen in de populatie. Van alle angststoornissen komen de sociale fobie en de specifieke fobie het meest voor (11-12%). De prevalenties van de andere angststoornissen zijn: paniekstoornis met of zonder agorafobie 2%, obsessief-compulsieve stoornis (dwangstoornis) 2-3%, gegeneraliseerde angststoornis 5%, en ongeveer 7% van de populatie zou een posttraumatische stress stoornis kunnen ontwikkelen. Vanwege diverse factoren zoals selectiebias, ernst van de symptomen, gebruikte diagnostische criteria, en gebruikte meetinstrumenten in de verschillende studies is terughoudendheid geboden bij interpretatie van deze epidemiologische data.

Sectie I begint de beschrijving van de empirische studies met gegevens over comorbiditeit en behandelaspecten van comorbide depressie en angststoornissen. *Hoofdstuk 3* biedt een literatuuroverzicht van de comorbiditeitsgegevens van paniekstoornis en depressie. Daarnaast wordt een retrospectieve studie bij patiënten met een paniekstoornis beschreven. Hoewel de paniekstoornis niet de meest voorkomende angststoornis is, wordt deze in de klinische praktijk wel veelvuldig gezien, met name vanwege de forse beperkingen in het dagelijks leven waarmee patiënten met deze stoornis te maken krijgen. Het voorkomen van comorbide depressie bij patiënten met een paniekstoornis werd onderzocht, teneinde zicht te krijgen op klinische kenmerken en invloed van de comorbiditeit op de behandeling. Van 160 patiënten met een paniekstoornis bleek 30% eveneens te voldoen aan de criteria voor een gelijktijdige depressieve stoornis of dysthymie. De groep paniekpatiënten met een depressie was significant ouder dan de niet-depressieve groep, en meldden ernstiger angst symptomen. Beide groepen verbeterden in dezelfde mate met een gecombineerde farmacologische en

gedragstherapeutische behandeling, zoals bleek uit een afname op gebruikte psychometrische schalen. Deze uitkomsten zijn consistent met een theoretisch model waarin angststoornissen (in dit geval paniekstoornis) predisponeren tot depressie.

Hoofdstuk 4 handelt over de comorbiditeit van de dwangstoornis met depressie, en de betekenis van een comorbide depressie voor het behandelresultaat van de dwangstoornis. Er werd een retrospectief onderzoek gedaan naar de baseline gegevens van 120 patiënten met dwangstoornis en gegevens van 72 patiënten na behandeling. Ruim een derde (37%) van de dwangstoornis patiënten bleek tevens depressief bij aanmelding. De ernst van de dwangsymptomen verschilde bij aanvang niet tussen depressieve en niet-depressieve patiënten, op de algemene angst maten waren de depressieve patiënten wel ernstiger aangedaan dan de niet-depressieve. Zowel depressieve als niet-depressieve dwangpatiënten reageerden goed op de behandeling, zoals bleek uit de metingen van depressieve-, dwang- en algemene angstklachten. Echter, een comorbide depressie bleek toch een negatief effect te hebben op de behandeling, de verbetering bij deze groep was minder groot dan bij de niet- depressieve patiëntengroep, op de meeste onderzoeksparameters. Bovendien, terwijl beide groepen OCD patiënten bij aanvang een gelijke ernst van de dwang lieten zien, na behandeling bleek het eindresultaat voor de depressieve patiënten minder gunstig dan voor de niet-depressieven. Deze bevindingen benadrukken het belang van het herkennen en diagnostiseren van comorbide aandoeningen bij OCD, vanwege hun invloed op de behandeling.

Section II bevat verslagen van gerelateerde fenomenen bij de paniekstoornis. *Hoofdstuk 5* gaat in op suicidaliteit in patiënten met paniekstoornis. In deze studie werd alle DSM-IV as I en as II pathologie zorgvuldig geëxcludeerd, om een goed beeld te kunnen krijgen van de mate waarin ‘pure’ paniekstoornis verantwoordelijk zou zijn voor de in eerdere studies gemelde verhoogde kans op suicide in deze groep. Vijftig pure paniekstoornis patiënten (met of zonder agorafobie) werden vergeleken met 50 gezonde, op leeftijd en geslacht gematchte vrijwilligers. Het bleek dat pure paniekstoornis patiënten vaker dan de gezonde controlegroep gepreoccupeerd waren met de dood in het algemeen, en bovendien vaker een passieve doodswens te kennen gaven. Echter, paniekpatiënten hadden niet vaker dan de controles zelfmoordgedachten, zelfmoordplannen of meer zelfmoordpogingen ondernomen. Wij concludeerden hieruit dat de paniekstoornis alleen geen aanleiding geeft tot een hoger suicide risico. Door het zorgvuldig uitsluiten van comorbide stoornissen, werd aangetoond dat het voorheen gerapporteerde verhoogd suicide risico vermoedelijk te wijten is aan (in de praktijk vaak voorkomende) comorbide stoornissen.

Hoofdstuk 6 bespreekt het verband tussen slaapklachten en paniekstoornis. In dit onderzoek werd nagegaan hoe vaak slaapklachten voorkomen bij patiënten met een paniekstoornis in vergelijking met een gezonde controlegroep. Aan 70 paniekpatiënten en 70 gezonden werd gevraagd naar hun subjectieve slaapbeleving, met behulp van een vragenlijst, de Slaap-Waak Ervaringen Lijst (SWEL), die de slaap-waak beleving over een vol etmaal bestrijkt, in de afgelopen 3 maanden. Zevenenzestig procent van de paniek patiënten tegenover 20% van de gezonden rapporteerden slaapklachten. In de groep paniek patiënten had 77% van de patiënten met comorbide depressie en/of nachtelijke paniekaanvallen slaapklachten, tegenover 53% van de *pure* paniek patiënten. Deze verschillen waren significant. Hieruit werd geconcludeerd dat comorbide depressie en nachtelijke paniekaanvallen slechts gedeeltelijk verantwoordelijk zijn voor de verhoogde prevalentie van slaapklachten bij patiënten met paniekstoornis: ook *pure* paniek patiënten, dus zonder nachtelijke paniek en zonder depressie, hebben vaker en meer last van slaapklachten dan controle personen.

Hoofdstuk 7 is een verslag van een replicatiestudie naar de voorspellende waarde van een hoge 'bloed-letsel-fobie' score op de Fear Questionnaire (FQ) voor behandelresultaat van paniekstoornis. In 1995 werd een opmerkelijke studie gepubliceerd door Slaap et al. Deze onderzoekers meldden dat scores op de FQ bloed-letsel fobie sublijst negatief correleerden met het medicamenteuze behandelingsresultaat van een paniekstoornis. In onze studie werden de gegevens van 61 paniek patiënten geanalyseerd, ten tijde van aanmelding en na 12 weken behandeling met een SSRI. Response was gedefinieerd als een afwezigheid van paniekaanvallen en/of een afname van tenminste 50% op de agorafobische vermijding, gemeten met de FQ agorafobie subschaal. Nonresponse werd gedefinieerd door het persisteren van paniekaanvallen. Twintig (32%) patiënten waren nonresponders. Vijfenvijftig procent van deze nonresponders had een hoge score (boven de cutoff van 20) op de FQ bloed-letsel subschaal, tegenover 19,5% van de responders ($p=.008$). In navolging van Slaap et al. concludeerden wij dat comorbide bloed-letsel fobische symptomen de behandeling van paniekstoornis negatief beïnvloeden.

Sectie III besluit de serie klinische studies. *Hoofdstuk 8* beschrijft een experimenteel onderzoek dat gebruik maakt van de CO₂ provocatie methode. Tot nu toe hebben studies die gebruik maken van deze methode zich voornamelijk gericht op het meten van angst als uitkomstmaat. Het doel van dit onderzoek was om naast angst ook andere affectieve symptomen te meten, in een groep paniekpatiënten met en zonder comorbide depressie. Een gasmengsel van 35% CO₂ en 65% O₂, waarvan bekend is dat het panieksymptomen kan oproepen in patiënten met een paniekstoornis, werd toegediend aan 25 paniek patiënten. Negen van deze groep paniek patiënten

hadden een comorbide depressie (gelijktijdig of in de voorgeschiedenis), 16 patiënten hadden geen depressie (gehad). Zowel voor, als vlak na de provocatie test, vulden de patiënten een vragenlijst met panieksymptomen in, een lijst met stemmings-items, en visueel-analoge schalen met betrekking tot angst, depressieve en agressieve gevoelens. Alle patiënten meldden verhoogde angstsymptomen na de CO₂ test, paniekpatiënten met een depressie vertoonden een significant hogere stijging op depressieve en agressieve symptomen na de test dan niet-depressieve paniek patiënten. Deze uitkomsten suggereren dat een comorbide depressie in paniekpatiënten gerelateerd is aan zowel angst- als agressieve en depressieve reacties op een CO₂ test. Deze provocatie methode blijkt naast paniek-uitlokkende effecten tevens depressieve en agressieve gevoelens te kunnen uitlokken bij paniek patiënten in afhankelijkheid van de comorbide stoornis.

Sectie IV gaat voorbij de empirie en probeert het grensgebied tussen angst en depressie vanuit een ander perspectief te benaderen. *Hoofdstuk 9* biedt een conceptuele benadering van de relatie tussen angststoornissen en depressie, de validiteit van de nosologie buiten beschouwing latend. Dit hoofdstuk begint met een overzicht van enkele veel gebruikte dimensionale en categoriale meetinstrumenten voor angst en depressie, en geeft een overzicht van de comorbiditeits cijfers van angst en depressie. Vervolgens wordt nader ingegaan op de betekenis van de concepten angst en depressie zelf, en de logische verbanden die daaruit zouden kunnen voortvloeien. Onze conceptuele zoektocht naar de aard van emoties, richt zich op vrees en droefheid, als veronderstelde *normale* tegenhangers van *pathologische* angst en depressie. Wij volgen de conceptualisatie volgens Spinoza, zoals beschreven in zijn “Ethica” uit 1677. Wij schetsen een perspectief waarin wordt aangenomen dat angst en depressie uitingen zijn op een continu affectief spectrum, zonder duidelijke overlap. Een ander kader waaraan zijdelings gerefereerd wordt in dit hoofdstuk is het terrein van de evolutionaire affectieve neurowetenschappen, waarin emoties beschouwd worden als adaptieve functies die zich hebben ontwikkeld uit hersenprocessen en waar gesteld wordt dat emoties uiteindelijk overlevingskansen vergrootten.

In het voorwoord van dit proefschrift werd gerefereerd aan de meervoudige betekenissen van het begrip ‘interface’ zoals gebruikt in de titel. Onder andere, betekende ‘interface’ een ‘grensvlak’, en ook kon een ‘overlap’ of ‘interactie’ worden bedoeld. In dit proefschrift zagen we een voorbeeld van de ‘grensvlak’ betekenis in de studie naar suicidaliteit bij paniek patiënten. Hier werd aangetoond dat *pure* paniek patiënten zonder comorbide stoornissen niet vaker dan gezonde controle personen melding maakten van suicideplannen of suicidepogingen. Het is bekend dat depressie tot suicide kan leiden. Blijkbaar is

het zo dat paniekpatiënten pas na het ‘oversteken van de grens’ met depressie een verhoogd suiciderisico hebben. Maar zonder deze comorbiditeit, is er geen verhoogd suiciderisico.

Een voorbeeld van de ‘overlap’ interpretatie van ‘interface’ werd gezien in de studie naar slaapklachten bij patiënten met een paniekstoornis. Dit onderzoek wees uit dat comorbide depressie en nachtelijke paniekaanvallen bijdragen tot het voorkomen van slaapklachten, maar onvoldoende zijn om alle slaapklachten bij paniek patiënten te verklaren. Slaapklachten kunnen beschouwd worden als een overlappend symptoom bij zowel paniek als depressie. De laatste betekenis van ‘interface’, zijnde ‘interactie’, is toepasbaar op de overige beschreven studies. Bijvoorbeeld, de hoofdstukken over comorbide depressie in paniekstoornis en OCD lieten zien dat de aanwezigheid van de depressie een duidelijke invloed had op de ernst van de angstsymptomen, en op het behandelingsresultaat van de betreffende angststoornis. Maar dit wil niet zeggen dat deze laatste betekenis van ‘interface’ de beide anderen uit sluit. Twee onafhankelijke stoornissen kunnen immers evengoed interactie geven, en zo kunnen ook twee elkaar overlappende aandoeningen op verschillende manieren wederzijdse invloed uitoefenen.

Concluderend, angststoornissen en depressieve stoornissen hebben een aantal klinische kenmerken gemeenschappelijk. Ze zouden zelfs tot een zelfde spectrum kunnen behoren. Het beoordelen en diagnostiseren van comorbiditeit is van wezenlijk belang om kernsymptomen van ruis te onderscheiden, en om goede voorspellingen mogelijk te maken van behandel effecten. *Studies at the interface between anxiety and depression* heeft aangetoond dat het essentieel is om zowel de grensgebieden als de overlappende terreinen empirisch te toetsen, teneinde zo het gehele spectrum te kunnen beoordelen van angst en depressie.